

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Гребенюк А.Н.^{1,2}, Быков В.Н.³

Оксид углерода: механизм токсического действия, патогенез и клинические проявления острой интоксикации

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», 141701, Московская область, г. Долгопрудный, Российская Федерация

Введение. Оксид углерода (СО) остается одной из наиболее распространенных причин острых отравлений и смерти людей как в повседневной жизни, так и в чрезвычайных ситуациях, особенно при пожарах.

Материал и методы. В работе обобщены сведения о регуляторных эффектах, механизмах токсического действия, патогенезе и клинической картине интоксикаций, а также предикторах тяжести отравления СО.

Результаты. Основным механизмом токсического действия СО обусловлен его способностью связываться с протогемальным железом гемоглобина (Hb) с образованием карбоксигемоглобина (HbCO). Токсичность СО может также усиливаться нарушением функций миоглобина миокарда и скелетных мышц, митохондриальной цитохромоксидазы и железосодержащих ферментов антиоксидантной системы. Ведущим звеном в патогенезе острого отравления СО является нарушение кислородтранспортной функции гемоглобина и связанное с этим развитие гемической и тканевой гипоксии. Коиндуцированное повреждение клеток и тканей вследствие развития митохондриальной дисфункции и окислительного стресса, гиперпродукции свободных радикалов, перекисного окисления липидов, воспаления и апоптоза также играет определенную роль в развитии интоксикации.

Заключение. Механизм токсического действия СО, связанный прежде всего с образованием карбоксигемоглобина и развитием гипоксии, определяет клинические проявления острой интоксикации, которые зависят от концентрации СО и продолжительности воздействия, но почти всегда связаны центральной нервной и сердечно-сосудистой системами.

Ключевые слова: оксид углерода; отравление; токсичность; механизм токсического действия; патогенез; клиника острой интоксикации; диагностика

Для цитирования: Гребенюк А.Н., Быков В.Н. Оксид углерода: механизм токсического действия, патогенез и клинические проявления острой интоксикации. *Токсикологический вестник*. 2021; 29(3): 4-9.

DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-4-9>

Для корреспонденции: Быков Владимир Николаевич, доктор мед. наук, проф., заместитель директора по развитию и перспективным разработкам ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, г. Химки Московской области. E-mail: bykov_imm@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию 18 января 2021 / Принята в печать 22.05.2021

Grebnyuk A.N.^{1,2}, Bykov V.N.³

Carbon monoxide: mechanism of toxic action, pathogenesis and clinical manifestations of acute intoxication

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University), 197022, Saint Petersburg, Russian Federation;²Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 197376, Saint Petersburg, Russian Federation;³Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), 141701, Dolgoprudny, Moscow Region, Russian Federation

Introduction. Carbon monoxide (CO) remains one of the most common causes of acute poisoning and death, both in everyday life and in emergency situations, especially in fires.

Material and methods. The paper summarizes information about the regulatory effects, mechanisms of toxic action, pathogenesis and clinical picture of intoxication, as well as predictors of the severity of CO poisoning.

Results. The main mechanism of the toxic effect of CO is due to its ability to bind to the protohemal iron of hemoglobin (Hb) to form carboxyhemoglobin (HbCO). The toxicity of CO may also be enhanced by impaired functions of the myoglobin of the myocardium and skeletal muscles, mitochondrial cytochrome oxidase, and iron-containing enzymes of the antioxidant system. The leading link in the pathogenesis of acute CO intoxication is a violation of the oxygen transport function of hemoglobin and the associated development of hemic and tissue hypoxia. CO-induced cell and tissue damage due to the induction of mitochondrial dysfunction, oxidative stress, free radical hyperproduction, lipid peroxidation, inflammation, and apoptosis also play a role in the pathogenesis of intoxication.

Conclusion. The mechanism of toxic action of CO, associated primarily with the formation of carboxyhemoglobin and the development of hypoxia, determines the clinical manifestations of acute intoxication, which depend on the concentration of CO and the duration of exposure, but are almost always associated with the central nervous system and cardiovascular system.

Keywords: carbon monoxide; poisoning; toxicity; mechanism of toxic action; pathogenesis; acute intoxication clinic; diagnosis.

For citation: Grebnyuk A.N., Bykov V.N. Carbon monoxide: mechanism of toxic action, pathogenesis and clinical manifestations of acute intoxication. *Toksikologicheskiiy vestnik (Toxicological Review)*. 2021; 29(3): 4-9.

DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-4-9> (In Russian)

For correspondence: Vladimir N. Bykov, Doctor of Medical Science, Professor, Deputy Director for Research and Development of the Federal State Unitary Enterprise Research & Production Center "Pharmaceutical Protection" of the Federal Medical Biological Agency, 141402, Khimki, Moscow region, Russian Federation. E-mail: bykov_imm@mail.ru

Information about the authors:

Grebnyuk A.N., <https://orcid.org/0000-0002-9381-194X>; Scopus Author ID: 7003916780; ResearcherID: R-8689-2016Bykov V.N., <https://orcid.org/0000-0001-5755-4045>; Scopus Author ID: 53263191300

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: January 18, 2021 / Accepted: May 22, 2021

Оксид углерода (монооксид углерода, оксид углерода (II), угарный газ, CO), иногда называемый «тихим убийцей», – газ без цвета и запаха, не обладающий раздражающим действием, вследствие чего экспонируемые люди часто не замечают его воздействия и не покидают вовремя заражённую атмосферу [1–3]. Является продуктом неполного сгорания углеродсодержащих веществ, чаще всего органических соединений. Немного легче воздуха (молекулярная масса 28,01, удельный вес 0,97),

поэтому он длительное время сохраняется в очаге поражения, особенно в замкнутых пространствах.

Следует отметить, что определённое количество оксида углерода содержится в организме млекопитающих в нормальных физиологических условиях. Оксид углерода (II) – эндогенно продуцируемый эффектор передачи биологического сигнала, относящийся, наряду с NO и H₂S, к группе газотрансмиттеров [4]. Большая часть эндогенного CO образуется в результате рас-

щепления гема под действием гемоксигеназы, которая катализирует лимитирующую стадию окислительного катаболизма гема с образованием биливердина-IX α , CO и двухвалентного железа (Fe⁺²), а также в ходе обмена клеточных гемопротеинов, прежде всего митохондриальных цитохромов [5]. В отличие от свободного радикала NO, который обладает высокой реакционной способностью в биологических системах, CO – стабильная молекула с небольшой биологической реакционной способностью по отношению к соединениям, не содержащим железа.

Регуляторные функции CO определяются его способностью связываться с железом гема и активировать гемопроtein-гуанилатциклазу, а также модулировать активность таких клеточных сигнальных молекул как p38 MAPK, ERK1/2, JNK, Akt, NF- κ B и других [6]. Биологические и физиологические функции CO связаны с регуляцией сосудистого тонуса [7], митохондриального гомеостаза и биогенеза [8], передачей нервного импульса [9], а также модуляцией воспаления [10], апоптоза [11] и клеточной пролиферации [12].

В то же время экзогенный оксид углерода является токсическим фактором, оказывающим патогенное действие на организм млекопитающих. Наиболее типичными ситуациями, вызывающими отравления CO, являются пожары, выделение выхлопных газов автомобилей, дизельных и бензиновых генераторов, неисправности или нарушения правил эксплуатации печек и других отопительных систем [13–15]. Летальные исходы чаще всего регистрируются при отравлении выхлопными газами двигателей внутреннего сгорания в закрытых помещениях (гаражах, боксах и т.п.) и на пожарах, где на пострадавших, наряду с CO, действует целый комплекс газообразных токсичных химических веществ (диоксид углерода, оксиды азота и серы, цианистый, хлористый и фтористый водород, карбонилхлорид, альдегиды и др.), а также высокая температура, пламя, пониженное содержание кислорода, дым и другие факторы [16 – 18].

Оксид углерода вызывает токсические эффекты только при ингаляционном пути поступления в организм. При вдыхании заражённого воздуха он легко преодолевает альвеолярно-капиллярную мембрану и проникает в кровь. Поступление CO из лёгких

в кровь обусловлено концентрацией яда во вдыхаемом воздухе, длительностью ингаляции, диффузионной способностью лёгких и интенсивностью лёгочного кровообращения. Скорость насыщения крови CO увеличивается при повышении его парциального давления во вдыхаемом воздухе, усилении внешнего дыхания и интенсификации лёгочного кровообращения (увеличиваются при физических нагрузках), но по мере увеличения концентрации яда в крови скорость резорбции замедляется [16, 19]. Попадая в кровь, CO образует стойкое соединение с Fe⁺²-содержащими биохимическими системами крови (гемоглобин и негемоглобиновые железосодержащие белки плазмы), а затем и тканей (миоглобин, цитохромы, пероксидаза, каталаза и др.) [19, 20].

Основной механизм токсического действия CO обусловлен его способностью связываться с протогемным железом гемоглобина (Hb) с образованием карбоксигемоглобина (HbCO). Гемоглобин имеет сродство к оксиду углерода в 230–270 раз больше, чем к кислороду, вследствие чего CO успешно конкурирует с кислородом за связывание с гемоглобином и, вытесняя его, уменьшает кислородную ёмкость Hb, что, в свою очередь, приводит к снижению доставки кислорода к тканям [20, 21]. Связывание CO с Hb также стабилизирует четвертичную структуру этого белка (R-состояние), увеличивая сродство к кислороду других сайтов в тетрамере Hb и дополнительно уменьшая высвобождение кислорода в ткани [22]. Итогом всех этих процессов является снижение концентрации доступного кислорода в крови, что в свою очередь приводит к депрессии аэробного метаболизма во всех органах и тканях организма, с преимущественным повреждением головного мозга и миокарда, наиболее чувствительных к гипоксии.

Не менее важным является то, что диссоциация HbCO в тканях протекает в 3600 раз медленнее, чем диссоциация оксигемоглобина [19, 20]. При этом образование HbCO не только нарушает транспорт кислорода к тканям, но и сдвигает константу диссоциации оксигемоглобина влево, затрудняя высвобождение кислорода оксигемоглобином, что еще больше увеличивает кислородное голодание организма [23, 24].

Несмотря на то, что образование карбоксигемоглобина является основным ме-

ханизмом токсического действия СО, клиническая картина отравления и его тяжесть не всегда напрямую коррелирует с уровнем НЬСО в крови [25, 26]. Связано это с тем, что в дополнение к основному механизму действия токсичность СО может усиливаться за счет его связывания и нарушения функций других гемсодержащих белков, таких как миоглобин миокарда и скелетных мышц, митохондриальная цитохромоксидаза, а также ряд железосодержащих ферментов антиоксидантной системы [21, 27].

Ведущим звеном патогенеза острой интоксикации СО является нарушение кислородтранспортной функции гемоглобина и связанное с этим развитие гемической и, особенно, тканевой гипоксии [13, 28]. Наряду с гипоксией, СО способен индуцировать развитие оксидативного стресса и воспалительных реакций в тканях, а на клеточном уровне инициировать реакции перекисного окисления липидов, апоптоз и дисфункцию митохондрий [22, 29]. Так, например, СО прямо связывается с гемом *a3* митохондриального комплекса цитохромоксидазы и блокирует ее, тем самым непосредственно ингибируя аэробный метаболизм в тканях миокарда, и еще больше усиливая гипоксию [30]. В тканях мозга связывание СО с цитохром *c* оксидазой приводит к нарушению синтеза АТФ, увеличению продукции активных форм кислорода и развитию оксидативного стресса [31, 32]. Кроме того, СО способен вытеснять из гемсодержащих белков оксид азота (NO) и активировать NO-синтазу [29, 33]. Как результат, в тканях увеличивается количество свободного NO, который реагирует с супероксидом с образованием пероксинитрита, что приводит к дополнительному повреждению тканей мозга и дальнейшему NO-зависимому ингибированию цитохром *c* оксидазы [34].

Воспалительные изменения при остром отравлении СО включают внутрисосудистую активацию нейтрофилов вследствие взаимодействия с тромбоцитами, что приводит к дегрануляции нейтрофилов и развитию периваскулярного оксидативного стресса [35]. Показано также, что воздействие СО может приводить к повреждению основного белка миелина продуктами перекисного окисления липидов [36].

Таким образом, повреждения клеток и тканей при остром отравлении СО, наряду с гемической, циркуляторной и тканевой

гипоксией, могут быть вызваны митохондриальной дисфункцией, оксидативным стрессом, гиперпродукцией свободных радикалов, развитием реакций перекисного окисления липидов, воспалением и апоптозом [37–39]. При этом наибольшие нарушения, определяющие особенности течения и исход острой интоксикации СО, наблюдаются в центральной нервной системе, сердечно-сосудистой и дыхательной системах.

Клинические проявления отравления зависят от концентрации СО и длительности воздействия, но в дебюте интоксикации практически всегда отмечаются нарушения со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем [40, 41].

При отравлении легкой степени пострадавшие жалуются на чувство усталости, недомогание, головную боль, головокружение, дезориентацию в пространстве, вялость и слабость, иногда – на шум в ушах, потемнение в глазах, ощущение «пульсации височных артерий», при высоких концентрациях СО или длительной экспозиции возможно появление тошноты и даже рвоты [13, 16]. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки приобретают бледно-малиновый или серый оттенок (классический вишнево-красный цвет кожи встречается крайне редко), на фоне частого и поверхностного дыхания появляется выраженная одышка, развивается тахикардия, повышается артериальное давление, могут появляться симптомы стенокардии и аритмии (особенно у лиц пожилого возраста и/или пациентов с ишемической болезнью сердца).

При отравлении средней степени тяжести у пострадавших отмечается спутанность сознания, нарушения зрения и слуха, тахипноэ и диспноэ, сильное сердцебиение [13, 16]. Пациенты теряют ориентировку во времени и пространстве, могут совершать немотивированные поступки.

В случаях тяжелой интоксикации появляется сонливость и безразличие к окружающей обстановке, развивается выраженная мышечная слабость, артериальная гипотензия, ишемия миокарда, возможно появление аритмий.

Крайне тяжелая степень отравления СО характеризуется быстрой потерей сознания, появлением признаков гипертенуса мышц туловища, конечностей, шеи и лица, развитием судорог, гипертермии, комы и

коллапса [42–44]. При очень высоких концентрациях СО может развиваться молниеносная (или апоплексическая) форма интоксикации, описаны также синкопальная, характеризующаяся быстрым развитием глубокого шока и острой сердечно-сосудистой недостаточности, и эйфорическая форма острого отравления [1, 16].

Диагностика острого отравления СО основана на клинической картине интоксикации и определении уровня карбоксигемоглобина в крови [45, 46]. Критерием отравления можно считать повышение уровня НbСО более 5 % (по другим данным – 2 %) у некурящих и более 10 % у курящих пациентов на фоне появления симптомов интоксикации [22, 47, 48]. При увеличении концентрации НbСО в крови количество и выраженность симптомов отравления нарастает, но прямая корреляция между уровнем карбоксигемоглобина в крови и клиническим состоянием пострадавшего отсутствует [26, 49], что не позволяет рассматривать НbСО как единственный предиктор тяжести отравления СО.

В качестве прогностического фактора тяжести состояния пациента после отрав-

ления СО, в частности тяжести поражения нервной системы, предлагается использовать концентрацию сывороточного лактата как маркера анаэробного гликолиза, интенсивность которого в условиях гипоксии возрастает, а также динамику данного показателя в постинтоксикационном периоде [50, 51]. В качестве еще одного предиктора тяжести отравления СО называется концентрация копептина в сыворотке крови, хотя прогностическая ценность данного показателя остается дискуссионной [48, 52, 53].

Подводя итог, следует еще раз отметить, что до настоящего времени в разных странах мира оксид углерода остаётся одной из наиболее частых причин острых отравлений и смертей людей как в повседневной жизни, так и при чрезвычайных ситуациях [54, 55]. Механизм токсического действия СО, связанный прежде всего с образованием карбоксигемоглобина и развитием гипоксии, определяет основные клинические проявления острой интоксикации, в которой основные нарушения отмечаются со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 2–12, 14, 15, 18, 20, 22, 23, 25–41, 44, 45, 47–53, 55 см. в References)

1. Тиунов Л.А., Кустов В.В. *Токсикология окиси углерода*. М.: Медицина; 1980.
13. Зобнин Ю.В., Саватеева-Любимова Т.Н., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Васильев С.А., Батоцыренов Б.В., Романцов М.Г. *Отравление монооксидом углерода (угарным газом)*. Под ред. Ю.В. Зобнина. СПб.; 2011.
16. Маркизова Н.Ф., Преображенская Т.Н., Башарин В.А., Гребенюк А.Н. *Токсичные компоненты пожаров*. СПб.: Фолиант; 2008.
17. Башарин В.А., Гребенюк А.Н., Маркизова Н.Ф., Преображенская Т.Н., Сарманов С.Х., Толкач П.Г. Химические вещества как поражающий фактор пожаров. *Военно-медицинский журнал*. 2015; 336 (1): 22–8.
19. Куценко С.А. *Основы токсикологии*. СПб.: Фолиант; 2004.
21. Куценко С.А., Бутомо Н.В., Гребенюк А.Н., Ивницкий Ю.Ю., Мельничук В.П., Преображенская Т.Н., Рыбалко В.М., Саватеев Н.В. *Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита*. Под ред. С.А. Куценко. СПб.: Фолиант; 2004.
24. Зобнин Ю.В., Леженина Н.Ф., Суходолова Г.Н., Зимина Л.Н., Белова М.В., Ключев А.Е., Ельков А.Н. *Токсическое действие окиси углерода: Федеральные клинические рекомендации*. Под ред. Ю.Н. Остапенко. М.: Ассоциация клинических токсикологов; 2013.
42. Гребенюк А.Н., Баринов В.А., Башарин В.А., Маркизова Н.Ф. Оказание неотложной медицинской помощи пострадавшим при пожарах. *Медицина катастроф*. 2008; 2: 14–7.
43. Налапко Ю.И., Словинский В.К., Гетьманенко О.А., Ли А.В., Налапко К.К., Халдер С. Острое отравление угарным газом: клиника и патогенетическая терапия. *Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можая*. 2012; 13(4): 5–10.
46. Гребенюк А.Н., Аксенова Н.В., Антушевич А.Е., Башарин В.А., Бутомо Н.В., Герасимов Д.В., Гладких В.Д., Давыдова Е.В. и соавт. *Токсикология и медицинская защита*. Под ред. А.Н. Гребенюка. СПб.: Фолиант; 2016.
54. Гребенюк А.Н., Баринов В.А., Башарин В.А. Профилактика и медицинская помощь при отравлениях токсичными продуктами горения. *Военно-медицинский журнал*. 2008; 329 (3): 26–32.

REFERENCES

1. Tiunov L.A., Kustov V.V. *Toxicology of carbon monoxide [Toksikologiya okisi ugleroda]*. Moscow: Meditsina; 1980 (in Russian).
2. Von Burg R. Carbon monoxide. *J. Appl. Toxicol.* 1999; 19 (5): 379–86.
3. Byard R.W. Carbon monoxide – the silent killer. *Forensic Sci. Med. Pathol.* 2019; 15 (1): 1–2.
4. Stucki D., Stahl W. Carbon monoxide – beyond toxicity? *Toxicol. Lett.* 2020; 333: 251–60.
5. Maines M.D. The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1997; 37: 517–54.
6. Ryter S.W., Ma K.C., Choi A.M.K. Carbon monoxide in lung cell physiology and disease. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2018; 314(2): 211–27.
7. Suematsu M., Kashiwagi S., Sano T., Goda N., Shinoda Y., Ishimura Y. Carbon monoxide as an endogenous modulator of hepatic vascular perfusion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 205(2): 1333–7.
8. Suliman H.B., Carraway M.S., Tatro L.G., Piantadosi C.A. A new activating role for CO in cardiac mitochondrial biogenesis. *J. Cell Sci.* 2007; 120 (2): 299–308.
9. Verma A., Hirsch D.J., Glatt C.E., Ronnett G.V., Snyder S.H. Carbon monoxide: a putative neural messenger. *Science*. 1993; 259 (5093): 381–4.
10. Otterbein L.E., Bach F.H., Alam J., Soares M., Tao Lu H., Wysk M., Davis R.J., Flavell R.A., Choi A.M. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. *Nat. Med.* 2000; 6 (4): 422–8.
11. Brouard S., Otterbein L.E., Anrather J., Tobiasch E., Bach F.H., Choi A.M., Soares M.P. Carbon monoxide generated by heme oxygenase 1 suppresses endothelial cell apoptosis. *J. Exp. Med.* 2000; 192 (7): 1015–26.
12. Morita T., Mitsialis S.A., Koike H., Liu Y., Kourembanas S. Carbon monoxide controls the proliferation of hypoxic vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* 1997; 272 (52): 32804–9.
13. Zobnin Yu.V., Savateeva-Lyubimova T.N., Kovalenko A.L., Petrov A.Yu., Vasilev S.A., Batotsyrenov B.V., Romantsov M.G. *Carbon monoxide poisoning*. Ed. by Yu.V. Zobnin [Otravlenie monooksidom ugleroda (ugarny'm gazom)]. Pod red. Yu.V. Zobnina]. St. Petersburg; 2011 (in Russian).
14. Bleecker M.L. Carbon monoxide intoxication. *Handb. Clin. Neurol.* 2015; 131: 191–203.
15. Gozubuyuk A.A., Dag H., Kacar A., Karakurt Y., Arica V. Epidemiology, pathophysiology, clinical evaluation, and treatment of carbon monoxide poisoning in child, infant, and fetus. *North. Clin. Istanbul*. 2017; 4 (1): 100–7.

16. Markizova N.F., Preobrazhenskaya T.N., Basharin V.A., Grebenyuk A.N. *Toxic components of fires [Toksichnye'e komponenty' pozharov]*. St. Petersburg: Foliant: 2008 (in Russian)
17. Basharin V.A., Grebenyuk A.N., Markizova N.F., Preobrazhenskaya T.N., Sarmanaev S.Kh., Tolkach P.G. Chemicals as fire damaging factor. *Voen. Med. Zh.* 2015; 336 (1): 22-8 (in Russian).
18. Mattiuzzi C., Lippi G. Worldwide epidemiology of carbon monoxide poisoning. *Hum. Exp. Toxicol.* 2020; 39 (4): 387-92.
19. Kutsenko S.A. *Basics of Toxicology [Osnovy' toksikologii]*. St. Petersburg: Foliant; 2004 (in Russian).
20. Elenhorn M.J. *Medical Toxicology Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
21. Kutsenko S.A., Butomo N.V., Grebenyuk A.N., Ivnitskiy Yu.Yu., Mel'nichuk V.P., Preobrazhenskaya T.N., Rybalko V.M., Savateev N.V. *Military toxicology, radiobiology and medical protection*. Ed. by S.A. Kutsenko [Voennaya toksikologiya, radiobiologiya i medicinskaya zashhita. Pod red. S.A. Kucenko]. SPb.: Foliant; 2004. St. Petersburg: Foliant; 2004 (in Russian).
22. Rose J.J., Wang L., Xu Q., McTiernan C.F., Shiva S., Tejero J., Gladwin M.T. Carbon monoxide poisoning: pathogenesis, management and future directions of therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (5): 596-606.
23. Wilbur S., Williams M., Williams R., Scinicariello F., Klotzbach J.M., Diamond G.L., Citra M. *Toxicological Profile for Carbon Monoxide*. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2012.
24. Zobnin Yu.V., Lezhenina N.F., Sukhodolova G.N., Zimina L.N., Belova M.V., Klyuev A.E., Elkov A.N. *Toxic effect of carbon monoxide: Federal clinical guidelines*. Ed. by Yu.N. Ostapenko [Toksicheskoe dejstvie oksii ugleroda: Federal'ny'e klinicheskie rekomendacii. Pod red. Yu.N. Ostapenko]. Moscow: Association of Clinical Toxicologists; 2013 (in Russian)
25. Hampson N.B., Hauff N. Carboxyhemoglobin levels in carbon monoxide poisoning: do they correlate with the clinical picture? *Am. J. Emerg. Med.* 2008; 26 (6): 665-9.
26. Hampson N.B., Dunn S.L., Members of the UHMS/CDC CO Poisoning Surveillance Group. Symptoms of acute carbon monoxide poisoning do not correlate with the initial carboxyhemoglobin level. *Undersea Hyperb. Med.* 2012; 39 (2): 657-65.
27. Weaver L. Carbon monoxide poisoning. *Crit. Care Clin.* 1999; 15 (2): 297-317.
28. Guzman J.A. Carbon monoxide poisoning. *Crit. Care Clin.* 2012; 28 (4): 537-48.
29. Roderique J.D., Josef C.S., Feldman M.J., Spiess B.D. A modern literature review of carbon monoxide poisoning theories, therapies, and potential targets for therapy advancement. *Toxicology*. 2015; 334: 45-58.
30. Iheagwara K.N., Thom S.R., Deutschman C.S., Levy R.J. Myocardial cytochrome oxidase activity is decreased following carbon monoxide exposure. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; 1772 (9): 1112-6.
31. Brown S.D., Piantadosi C.A. Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia. *J. Clin. Invest.* 1992; 89 (2): 666-72.
32. Zhang J., Piantadosi C.A. Mitochondrial oxidative stress after carbon monoxide hypoxia in the rat brain. *J. Clin. Invest.* 1992; 90 (4): 1193-9.
33. Thom S., Ohnishi S.T., Ischiropoulos H. Nitric oxide released by platelets inhibits neutrophil integrin function following acute carbon monoxide poisoning. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1994; 128 (1): 105-10.
34. Thom S.R., Xu Y.A., Ischiropoulos H. Vascular endothelial cells generate peroxynitrite in response to carbon monoxide exposure. *Chem. Res. Toxicol.* 1997; 10 (9): 1023-31.
35. Thom S.R., Bhopale V.M., Han S.T., Clark J.M., Hardy K.R. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (11): 1239-48.
36. Thom S.R., Bhopale V.M., Fisher D., Zhang J., Gimotty P. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101 (37): 13660-5.
37. Thom S.R., Fisher D., Xu Y.A., Notarfrancesco K., Ischiropoulos H. Adaptive responses and apoptosis in endothelial cells exposed to carbon monoxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97 (3): 1305-10.
38. Lo Iacono L., Boczkowski J., Zini R., Salouage I., Berdeaux A., Motterlini R., Morin D. A carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3) uncouples mitochondrial respiration and modulates the production of reactive oxygen species. *Free Radic. Biol. Med.* 2011; 50 (11): 1556-64.
39. Chiew A.L., Buckley N.A. Carbon monoxide poisoning in the 21st century. *Crit. Care.* 2014; 18: 221.
40. Eichhorn L., Thudium M., Jüttner B. The diagnosis and treatment of carbon monoxide poisoning. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2018; 115(51-52): 863-70.
41. Weaver L.K. Carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb. Med.* 2020; 47 (1): 151-69.
42. Grebenyuk A.N., Barinov V.A., Basharin V.A., Markizova N.F. Providing emergency medical care to fire victims. *Meditsina katastrof.* 2008; 2: 14-7 (in Russian)
43. Nalapko Yu.I., Slovinskiy V.K., Get'manenko O.A., Li A.V., Nalapko K.K., Khaldar S. Acute carbon monoxide poisoning: clinical picture and pathogenetic therapy. *Ukrains'kiy zhurnal ekstremal'noi meditsini imeni G.O. Mozhaeva.* 2012; 13 (4): 5-10. (in Russian)
44. Lippi G., Rastelli G., Meschi T., Borghi L., Cervellin G. Pathophysiology, clinics, diagnosis and treatment of heart involvement in carbon monoxide poisoning. *Clin. Biochem.* 2012; 45 (16-17): 1278-85.
45. Nikkanen H., Skolnik A. Diagnosis and management of carbon monoxide poisoning in the emergency department. *Emerg. Med. Pract.* 2011; 13 (2): 1-14.
46. Grebenyuk A.N., Aksenova N.V., Antushevich A.E., Basharin V.A., Butomo N.V., Gerasimov D.V., Gladkikh V.D., Davydova E.V. et al. *Toxicology and medical protection*. Ed. by A.N. Grebenyuk [Toksikologiya i medicinskaya zashhita. Pod red. A.N. Grebenyuka]. St. Petersburg: Foliant; 2016 (in Russian)
47. Raub J.A., Mathieu-Nolf M., Hampson N.B., Thom S.R. Carbon monoxide poisoning – a public health perspective. *Toxicology*. 2000; 145 (1): 1-14.
48. Ozkan S., Salt O., Durukan P., Sen A., Bulbul E., Duman A., Kavalci C. The relationship among plasma copeptin, carboxyhemoglobin, and lactate levels in carbon monoxide poisoning. *Hum Exp. Toxicol.* 2020; 39 (3): 311-8.
49. Ng P.C.Y., Long B., Koyfman A. Clinical chameleons: an emergency medicine focused review of carbon monoxide poisoning. *Intern. Emerg. Med.* 2018; 13 (2): 223-9.
50. Inoue S., Saito T., Tsuji T., Tamura K., Ohama S., Morita S., Yamamoto I., Inokuchi S. Lactate as a prognostic factor in carbon monoxide poisoning: a case report. *Am. J. Emerg. Med.* 2008; 26 (8): 966.e1-3.
51. Moon J.M., Shin M.H., Chun B.J. The value of initial lactate in patients with carbon monoxide intoxication: in the emergency department. *Hum. Exp. Toxicol.* 2011; 30 (8): 836-43.
52. Pang L., Wang H.L., Wang Z.H., Wu Y., Dong N., Xu D.H., Wang D.W., Xu H., Zhang N. Plasma copeptin as a predictor of intoxication severity and delayed neurological sequelae in acute carbon monoxide poisoning. *Severities.* 2014; 59: 89-93.
53. Irem G., Şevik Y., Keskin A.T., Emektar E., Demirci O.L., Şafak T., Çikrikçi Işık G., Akin K.O. Copeptin levels in carbon monoxide poisoning. *Turk. J. Med. Sci.* 2017; 47(2): 653-7.
54. Grebenyuk A.N., Barinov V.A., Basharin V.A. Prophylaxis and medical care in poisoning by toxic burning products. *Voen. Med. Zh.* 2008; 329 (3): 26-32. (in Russian).
55. Hampson N.B. U.S. mortality due to carbon monoxide poisoning, 1999-2014: accidental and intentional deaths. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13: 1768-74.

ОБ АВТОРАХ:

Гребенюк Александр Николаевич (Grebenyuk Aleksandr Nikolaevich), доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова Минздрава РФ, профессор кафедры фармацевтической химии (с курсом токсикологической химии и токсикологии) Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, г. Санкт-Петербург. E-mail: grebenyuk_an@mail.ru

Быков Владимир Николаевич (Bykov Vladimir Nikolaevich), доктор медицинских наук, профессор, руководитель проекта ФГАУ ВО Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), г. Москва. E-mail: bykov_imm@mail.ru

